

Aus der Klinik für Pädiatrie
mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie bei Kindern und
Jugendlichen nach akuter lymphoblastischer Leukämie

Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy in Survivors of
Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sascha Lieber

aus Berlin

Datum der Promotion: 13.12.2019

Inhaltsverzeichnis

Abstract	2
Abstrakt	3
1. Einleitung - Darstellung des Forschungsstandes	7
2. Vertiefende Schilderung der Methodik	10
Theoretisches Konzept	10
Kollektiv	10
Fragestellung	11
Alternativhypothesen	12
Variablen	12
Störfaktoren und Verzerrungen	13
Rekrutierung und Datenakquise	14
Studienfragebogen und standardisierte neurologische Untersuchung	15
rPed-mTNS	18
Elektroneurographie	19
QST	19
Biometrische Planung	20
Biometrische Analyse	21
Diskussion der Methodik	21
3. Wesentliche neue Ergebnisse	24
4. Klinische Anwendbarkeit der neuen Ergebnisse	25
5. Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen	26
Literatur	28
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	31
Anhang	31
Eidesstattliche Versicherung	38
Anteilerklärung an der erfolgten Publikation	39
Auszug aus der “Journal Summary List”	40
Originalpublikation	43
Curriculum Vitae - Sascha Lieber	56
Publikationsliste	56
Danksagung	57

Abstract

Background: Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy (CIPN) is a common sequel in pediatric survivors of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and mainly caused by the vinca alkaloid Vincristine (VCR). We aimed at describing large and small-fiber toxicity as well as pain sensitization in this group. **Methods:** In a cross-sectional, bicentric study we assessed survivors of pediatric ALL. Inclusion criteria were an age above 6 years, a lag time of at least 3 months after last administration of VCR, a cumulative dose of VCR of 12 mg/m² and no relapse. We used a reduced version of the Pediatric-modified Total Neuropathy Score (ped-mTNS) as bedside test and Quantitative Sensory Testing (QST) for assessment of small- and large-fiber neuropathy, as well as of pain sensitization. We employed nerve conduction studies (NCS) as the most accurate tool for detecting large-fiber neuropathy. **Results:** We assessed 46 survivors, of whom 28 were male. Mean age was 9.8 ± 3.1 years SD. Median lag time after therapy was 2.5 years. Fifteen survivors (33%) had abnormal rPed-mTNS values (≥ 4 points) and 5 survivors (11%) reported chronic pain conditions. In QST the survivor group showed significant (p<0.001) inferior large-fiber function and pain sensitization when compared to healthy matched peers. We identified deficits of vibration detection in 33 (72%), tactile hypoesthesia in 29 (63%), hyperalgesia to blunt pressure in 19 (41%), increased mechanical pain sensitivity in 12 (26%), and allodynia in 16 (35%) of 46 survivors. Only 7 survivors (15%) had pathologic NCS. **Conclusion:** QST is a sensitive tool that revealed signs of large-fiber neuropathy in two thirds, small-fiber neuropathy and pain sensitization each in one third of our survivor cohort. Prospective studies using QST in pediatric oncology shall elucidate the pathophysiology of small-fiber neuropathy and pain sensitization as well as their relevance for quality of survival.

Abstrakt

Hintergrund: Die Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie (CIPN) bei Kindern und Jugendlichen ist eine häufige Spätfolge nach antineoplastischer Therapie einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL). Wichtigstes schädigendes Agens der aktuellen Therapieprotokolle ist Vincristin (VCR). Mit der vorliegenden Studie wollten wir Schädigungen der klein- und großkalibrigen Nervenfasern sowie der zentralen Schmerzverarbeitung erfassen. **Methoden:** In einer bizentrischen Querschnittsstudie wurden Kinder und Jugendliche nach stattgehabter Chemotherapie infolge ALL untersucht. Als Einschlusskriterien wurden definiert: Alter bei Untersuchung älter sechs Jahre, Zeitabstand der Untersuchung zur letzten VCR-Gabe mehr als drei Monate, Behandlung mit einer kumulativen VCR-Dosis von 12 mg/m^2 sowie Ausschluss eines Rezidivs. Wir verglichen eine klinische Untersuchung (reduzierter "Pediatric - modified Total Neuropathy Score", rPed-mTNS), die Quantitative Sensorische Testung (QST) nach dem Protokoll der DFNS und die Elektroneurographie (ENG) als aktuell etabliertes neurophysiologisches Messverfahren. **Ergebnisse:** Wir untersuchten insgesamt 46 Kinder und Jugendliche (28 männlichen Geschlechts). Das Durchschnittsalter betrug bei Untersuchung $9,8 \text{ Jahre} \pm 3,1 \text{ Jahre}$ Standardabweichung. Der zeitliche Abstand der Untersuchung zum Ende der Chemotherapie betrug im Median 2,5 Jahre. 15 Studienteilnehmer (33%) hatten abnormale rPed-mTNS Werte (≥ 4 Punkte) und fünf Studienteilnehmer (11%) berichteten über chronische Schmerzzustände. Im Vergleich zu einer gesunden gematchten Vergleichsgruppe zeigte sich bei der QST eine signifikant verminderte großkalibrige Nervenfaserfunktion ($p < 0.001$) sowie Schmerzsensibilisierung. Weiterhin zeigte sich eine Pallhypästhesie bei 33 (72%), eine taktile Hypästhesie bei 29 (63%), eine Hyperalgesie für Druckschmerz bei 19 (41%), eine erhöhte mechanische Schmerzsensitivität bei 12 (26%) und eine Allodynie bei 16 (35%) der 46 Studienteilnehmer. Weiterhin zeigten 7 (15%) Studienteilnehmer pathologische Werte in der ENG. **Fazit:** Die QST ist eine sensitive Messmethode, die Zeichen einer Neuropathie der großkalibrigen Nervenfasern bei zwei von drei Studienteilnehmern und der kleinkalibrigen Nervenfasern bei einem von drei Studienteilnehmern aufzeigte. Zudem fanden sich bei einem von drei

Studienteilnehmern Zeichen einer Schmerzsensibilisierung. Weitere prospektive Studien sind notwendig um die Pathophysiologie dieser bisher wenig beachteten Phänomene sowie ihre Auswirkung auf die Lebensqualität der Überlebenden zu klären.

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute Lymphoblastische Leukämie
BCL-W	“bcl-2-like protein 2”
CDT	“Cold Detection Threshold” - Kälteerkennungsschwelle
CIPN	Chemotherapie-Induzierte Periphere Neuropathie
CONSORT	“Consolidated Standards for Reporting Clinical Trials”
CPT	“Cold Pain Threshold” - Kälteschmerzschwelle
CTx	Chemotherapie
DFNS	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz
DMA	“Dynamic Mechanical Allodynia” - dynamische mechanische Allodynie
DLK	Dual Leucine zipper Kinase
ED	Erstdiagnose
ENG	Elektroneurographie
HPT	“Heat Pain Threshold” - Hitzeschmerzschwelle
kPa	Kilopascal
LFN	Large-Fiber-, bzw. Großfaser-Neuropathie
NMNAT2	“Nicotinamide Mononucleotide Adenyltransferase 2”
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MDT	“Mechanical Detection Threshold” - Taktile Detektionsschwelle
mN	Millinewton
MPS	“Mechanical Pain Sensitivity” - Mechanische Schmerzsensitivität
MPT	“Mechanical Pain Threshold” - Mechanische Schmerzschwelle
MR	“Medium Risk” - Mittlere Risikogruppe
MRC	“Medical Research Council” - Medizinischer Forschungsrat
ped-mTNS	“Pediatric - modified Total Neuropathy Score” - pädiatrisch-modifizierte totale Neuropathie Skala
PHS	“Paradoxical Heat Sensations” - paradoxe Hitzeempfindungen
PPT	“Pressure Pain Threshold” - Druckschmerzschwelle
PUMA	“p53 Upregulated Modulator of Apoptosis”
QST	Quantitative Sensorische Testung
rPed-mTNS	“reduced Pediatric-modified Total Neuropathy Score” - reduzierter pädiatrisch-modifizierter totaler Neuropathie Score
rTNS	“reduced Total Neuropathy Score” - reduzierter totaler Neuropathie Score
SARM1	“Sterile Alpha and TIR Motif containing 1”

SD	“Standard Deviation” - Standardabweichung
SFN	Small-Fiber, Kleinfaser-Neuropathie
SR	“Standard Risk” - Standard-Risikogruppe
TSL	“Thermal Sensory Limen” - thermische Unterschiedsschwelle
VCR	Vincristin
VDT	“Vibration Detection Threshold” - Vibrationsdetektionsschwelle
WDT	“Warm Detection Threshold” - Wärmedetektionsschwelle
WUR	“Wind-Up-Ratio”

1. Einleitung - Darstellung des Forschungsstandes

Die Geschichte der modernen antineoplastischen Chemotherapie (CTx) begann Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts. Diese ist Grundbaustein einer kurativ intendierten antineoplastischen Therapie. Aufgrund des primären Zieles einer CTx, maligne Zellen zu zerstören sowie der geringen therapeutischen Breite und der Lebensbedrohung durch die Erkrankung werden bei CTx häufig unerwünschte Wirkungen und Spätfolgen beobachtet. CTx-Protokolle bestehen meist aus einer Kombination von Chemotherapeutika. Daher lassen sich unerwünschte Wirkungen kaum vermeiden und Spätfolgen nur schwer auf einzelne Substanzen rückverfolgen. Eine häufige akute, subakute und chronische unerwünschte Wirkung von CTx ist die Chemotherapie-Induzierte Periphere Neuropathie (CIPN). Diese kann durch unterschiedliche Chemotherapeutika und deren Kombinationen hervorgerufen werden.

Ein Chemotherapeutikum, das bereits seit langem bekannt dafür ist, eine schmerzhafte periphere Neuropathie zu verursachen, ist das Vincaalkaloid Vincristin (VCR). Es kommt in natürlicher Form in den Blättern einer auf Madagaskar zuerst beschriebenen Pflanze vor und wurde bereits seit dem 17. Jahrhundert zur Hämostase, bei Skorbut, gegen Dentalgie und zur Unterstützung der Wundheilung verwendet. Es verhindert die Polymerisation von Mikrotubuli. Diese spielen eine wesentliche Rolle bei der Zellteilung [12]. Somit werden in der Folge eine Hemmung der Mitose und Apoptose beobachtet. Ebenso ist der axonale Transport der Neuronen gestört [23]. Daraus resultiert eine axonale Degeneration, vor allem von distal nach proximal im Sinne eines "dying back" Phänomen. VCR interferiert an mehreren Stellen mit der neuronalen Homöostase: (i) im Zellkern während der Axonentwicklung, da Neurotrophine das Gleichgewicht der Transkription von pro- und antiapoptotischen Genen, wie "BCL-2-like protein 2" (BCLW) und "p53 Upregulated Modulator of Apoptosis" (PUMA) beeinflussen, (ii) während des axonalen Transports, das heißt BCLW Transkripte und der aus dem Zellsoma stammende Faktor "Nicotinamide Mononucleotide Adenyltransferase 2" (NMNAT2) werden entlang des Axons transportiert, (iii) in den Mitochondrien und endoplasmatischen Retikulum, wo BCLW die mitochondriale Funktion moduliert und

somit die Caspase-Kaskade inhibiert sowie die Ca^{2+} Homöostase erhält, die eine Ca^{2+} -abhängige Aktivierung von Calpain verhindert, (iv) im "Sterile Alpha and TIR Motif containing 1" (SARM1) Signalweg, in dem VCR ähnlich wie eine Axotomie SARM1 und "Dual Leucine zipper Kinase" / "Mitogen-Activated Protein Kinase" (DLK/MAPK) Signale aktiviert, die in einer Aktivierung von Calpainen münden, die letztendlich die Axondegeneration einleiten [11].

VCR ist ein wesentliches Therapieelement in zahlreichen CTx-Protokollen zur Behandlung maligner Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter: Akute Lymphoblastische Leukämie (ALL), Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin Lymphome, Ewing-Sarkom, Weichteilsarkome und Medulloblastom. Die CTx ist derzeit vor allem bei der ALL der einzige kurative antineoplastische Therapieansatz.

VCR verursacht eine periphere, symmetrische, gemischt-sensomotorische und autonome CIPN. Diese kann in Ausprägung und Umfang sehr unterschiedlich sein. Klinisch imponieren Positivsymptome im Sinne einer schmerzhaften Dysästhesie und / oder Negativsymptome wie ein sensorischer Verlust der Schmerz-, Temperatur- und Tiefenwahrnehmung, Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen und distale Muskelschwäche. Zumeist sind die Symptome nach der CTx reversibel. Einige Symptome lassen sich weiterhin pathophysiologisch bestimmten Nerventypen des peripheren Nervensystems zuordnen. Eine Schädigung der kleinkalibrigen Nervenfasern wie A δ - und C-Fasern führt vorwiegend zu einer Beeinträchtigung der Temperaturwahrnehmung und wird international Small-Fiber Neuropathie (SFN) genannt. Hingegen führt eine Schädigung der großkalibrigen Nervenfasern zu einer Muskelschwäche sowie zu einer Beeinträchtigung der taktilen und Vibrationswahrnehmung. Diese wird Large-Fiber Neuropathie (LFN) genannt. Die CIPN führt in der Summe zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität der Betroffenen [19,28].

Durch die aktuell hohen 5-Jahres-Überlebensraten der ALL unter CTx von bis zu 90% [32] wendet sich derzeit der Fokus der Forschung zunehmend der Erhaltung und Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen während und vor allem nach der CTx zu.

Obwohl die CIPN eine bekannte akute unerwünschte Wirkung und Spätfolge der antineoplastischen CTx von Kindern und Jugendlichen darstellt und in direkter Beziehung zu einer Verschlechterung der Lebensqualität der Betroffenen steht [19,28], ist diese sowohl aus diagnostischer, therapeutischer als auch epidemiologischer Sicht noch unzureichend beschrieben und untersucht worden.

Im Rahmen der Durchführung von in-vitro Experimenten, Tierversuchen und Beobachtungsstudien entstanden die Begriffe Chemotherapie-induzierte peripheren Neuropathie (CIPN) und Vincristin-induzierten periphere Neuropathie (VIPN). Die VIPN betrachtet die isolierte Wirkung von VCR, scheint aber nach aktueller Studienlage [25] nicht angebracht für CTx-Protokolle, die aus Kombinationen von VCR und anderen Chemotherapeutika zusammengesetzt sind.

Die Literaturrecherche veranschaulicht [24],

- dass Therapiekonzepte mit unterschiedlich hoher VCR-Kumulativedosis und Einzeldosis angewendet [5,7,15,16,19,22,25,28,29] werden,
- dass VCR mit unterschiedlichen Chemotherapeutika kombiniert wird und deren Dosis ebenfalls variiert werden.
- dass nur wenige Studien aus Europa stammen [15,17,19,22,25,26,28],
- dass seit der Jahrhundertwende die Frage nach den Folgen der CTx und der Überlebensqualität immer nachdrücklicher gestellt wird,
- dass keine einheitliche Definition und keine standardisierten Messmethoden zur Detektion, zum Screening sowie zum Monitoring und zur Diagnosestellung der CIPN, vor allem der SFN gibt [6],
- dass wenige ganzheitliche, das heißt auf Kinder und Jugendliche sowie Erwachsene übergreifende Beschreibungen existieren [25],
- dass generell weniger Studien über Kinder und Jugendliche während oder nach stattgehabter CTx durchgeführt wurden als bei Erwachsenen, da die Untersuchung von Kindern und Jugendlichen aufgrund ihrer Compliance und ihrer elterlichen Betreuung herausfordernder sind,

- dass es derzeit weder eine effektive Prävention oder Therapie der CIPN gibt [1,8,31,33] noch, dass die Rehabilitationsmedizin ausreichend valide Studien zum Erfolg ihrer Therapieansätze erbracht hat [4].

2. Vertiefende Schilderung der Methodik

Die Grundlage der Erarbeitung des Themenkomplexes der CIPN bei Kindern und Jugendlichen war ein theoretisches Konzept, das zur Planung des Ablaufes, der statistischen Auswertung und Realisierbarkeit verwendet wurde. Im weiteren erfolgt die Erläuterung der einzelnen Methoden in der Reihenfolge, in der diese erarbeitet wurden.

Theoretisches Konzept

Dem vorliegenden theoretischen Konzept lag die Annahme zugrunde, dass Kinder und Jugendliche mit der Diagnose einer ALL gemäß einem VCR-haltigen CTx-Protokoll behandelt werden und fast alle Patienten eine CIPN entwickeln. Nach Remission der Krankheit und Ende der Therapie kommt es ebenfalls zur Remission der CIPN. Mit Hilfe der in der Studie verwendeten Messmethoden wie reduzierter pädiatrisch-modifizierter totaler Neuropathie Score (rPed-mTNS), Elektroneurographie und quantitative sensorische Testung (QST) wird bei einzelnen Patienten eine Persistenz der CIPN nachgewiesen (siehe Abbildung 1).

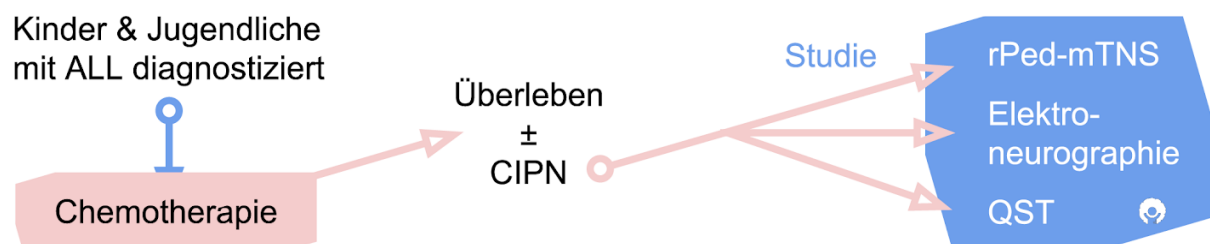


Abb. 1 Theoretisches Konzept

Im folgenden werden die im Rahmen unserer Studie ausgewählten überlebenden Kinder und Jugendlichen einer ALL und deren Therapie als Teilnehmer bezeichnet.

Kollektiv

Die zu untersuchenden Teilnehmer wurden aus einer Datenbank mit allen gemeldeten Patienten der beiden behandelnden Zentren extrahiert und zunächst

angeschrieben. Die Teilnehmer wurden nur bei eigenständiger Rückmeldung auf das Anschreiben telefonisch kontaktiert, um einen Untersuchungstermin zu vereinbaren.

Einschlusskriterien waren:

- Kinder und Jugendliche zwischen dem vollendeten 6. Lebensjahr und dem vollendeten 18. Lebensjahr,
- Kinder und Jugendliche ab drei Monaten nach letzter VCR-Gabe und bis zu 10 Jahre nach Erstdiagnose (ED),
- fehlender Nachweis eines Rezidivs und
- die abgeschlossene chemotherapeutische Behandlung nach CTx-Protokoll ALL BFM-2000 und AIEOP-BFM ALL 2009 (SR, MR) mit jeweils 12 mg/m² kumulativer VCR-Dosis.

Ausschlusskriterien waren:

- Kinder unter 6 Jahren oder Jugendliche über 18 Jahren,
- vigilanzgeminderte und kooperationsunfähige Kinder und Jugendliche,
- Kinder und Jugendliche mit bekannter hereditärer motorisch-sensibler Neuropathie (HMSN) oder toxischer Neuropathie anderer Genese,
- Kinder und Jugendliche mit neuromuskulären Erkrankungen und
- Kinder und Jugendliche nach Knochenmarktransplantation oder Rezidiv der ALL.

Fragestellung

Die zu beantwortenden Fragen (F1-F3) der Studie sind in der Tabelle 1 aufgeführt.

F1	Leiden Überlebende einer ALL nach überstandener VCR-haltiger CTx an einer CIPN?
F2	Lässt sich die CIPN mit Hilfe des rPed-mTNS, der Elektroneurographie oder der QST nachweisen?
F3	Gibt es einen Zusammenhang zwischen, <ul style="list-style-type: none">○ Inzidenz und Ausprägung einer CIPN in Bezug auf den Nachweis mit ped-mTNS, Elektroneurographie oder QST?

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Inzidenz und Ausprägung der CIPN und dem Alter der Überlebenden bei der Erstdiagnose? ○ Inzidenz und Ausprägung der CIPN und der vergangenen Zeit nach Abschluss der CTx? ○ Inzidenz und Ausprägung der CIPN und dem Geschlecht der Überlebenden? ○ Inzidenz und Ausprägung der CIPN und der Inanspruchnahme einer Physiotherapie während oder nach der CTx?
--	---

Tab. 1 Fragestellung

Alternativhypothesen (H_A)

Die Alternativhypothesen werden in folgender Tabelle 2 dargelegt.

H_{A1}	Überlebende einer ALL in Deutschland nach absolvierten VCR-haltigen CTx-Protokollen zeigen häufiger Zeichen einer CIPN als eine gesunde Vergleichsgruppe.
H_{A2}	Zeichen einer pathologischen Neurophysiologie können mit Hilfe von rPed-mTNS, Elektroneurographie oder QST nach dem Protokoll des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS) nachgewiesen werden.
H_{A3}	Es gibt Unterschiede in der Ausprägung einer CIPN zwischen Kindern und Jugendlichen unterschiedlicher Altersgruppen.
H_{A4}	Es gibt Unterschiede in der Ausprägung einer CIPN zwischen Kindern und Jugendlichen unterschiedlichen Geschlechts.

Tab. 2 Alternativhypothesen

Die Nullhypothesen (H_0) postulierten gegenteiliges.

Variablen

Die verwendeten Variablen teilen sich in unabhängige und abhängige. Die unabhängigen Variablen, Skalenarten und Lageparameter sind in Tabelle 3

aufgeführt. Die Werte für die unabhängigen Variablen wurden den Patientenakten entnommen.

Unabhängige Variablen	Skala	Lageparameter	Indikator für
Alter bei Erstdiagnose (ED)	metrisch	Median	-
Zeit seit ED	metrisch	Median	-
Geschlecht (W/M)	nominal	Modus	-
Physiotherapie während oder nach Chemotherapie	nominal	Modus	motorische CIPN

Tab. 3 Unabhängige Variablen mit Skalierung

Die abhängigen Variablen zeigen Veränderungen in Abhängigkeit von den unabhängigen Variablen und sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Abhängige Variablen	Skala	Lageparameter	Indikator für
Elektroneurographie (2 [links & rechts] x 4 Parameter, dichotom: normwertig / pathologisch)	nominal	Modus	Somatosensorik
rPed-mTNScore (>4 pathologisch)	ordinal	Median	CIPN
QST-Ergebnisse (2 [links & rechts] x 13 Parameter, dichotom: normwertig / pathologisch)	nominal	Modus	Somatosensorik
Reflexe (0, 1+, 2+, 3+, 4+)	ordinal	Modus	Somatosensorik
Kraft (MRC, 0-5)	ordinal	Modus	motorische CIPN
Finger-Nase-Versuch, Intentionstremor, Monopedales Stehen und Hüpfen (dichotom: normwertig / pathologisch)	nominal	Modus	Koordination, Funktionsstörungen des Kleinhirns

Tab. 4 Abhängige Variablen mit Skalierung

Störfaktoren und Verzerrungen

Mögliche Störfaktoren („Confounder“) könnten in der Ernährung, der physischen Aktivität während und nach der CTx, der reduzierten Compliance der Teilnehmer durch zu viele Messelemente und der intrathekalen Applikation von Methotrexat bestehen.

Zur Verbesserung der Compliance wurden soweit möglich die Messelemente reduziert. Alle eingeschlossenen Teilnehmer hatten intrathekal Methotrexat erhalten.

Eine mögliche Verzerrung (Bias) könnte durch systematische Fehlmessung der Messmethoden, die fehlerhafte Datenverwaltung und Datenberechnung sowie die fehlerhafte statistische Auswertung entstehen. Um eine systematische Fehlmessung zu vermeiden, wurden zu Beginn Doppeltestungen an freiwilligen Übungsteilnehmern durchgeführt. Alle Dateneingaben wurden durch eine zweite Person überprüft und die Datenberechnung der QST erfolgte anhand zweier Testprogramme zur gegenseitigen Kontrolle.

Zudem könnte eine Verzerrung durch die Art der Rekrutierung entstanden sein. Durch die indirekte Ansprache mittels postalischem Anschreiben könnten vom Wohnort verzogene, sozioökonomisch schlechter gestellte und bildungsferne Personenkreise eventuell ausgeschlossen werden. Eine weitere Verzerrung der Stichprobe könnte ebenfalls durch die Entscheidungsgrundlagen der einzelnen Überlebenden und ihrer Sorgeberechtigten zur Teilnahme an der Studie entstanden sein.

Rekrutierung und Datenakquise

Potenzielle Teilnehmer, also geeignete Überlebende mit ihren Angehörigen, wurden mit einem Anschreiben postalisch um ihre Beteiligung an der Studie gebeten. Diese wurden mit Hilfe des Krankenhausinformationssystems beider Zentren anhand der Diagnose, des Alters und des Behandlungszeitpunktes ermittelt. Bei positiver Rückmeldung wurde telefonisch ein Termin für die Untersuchung vereinbart, sowie eine erste mündliche Teilnehmerinformation vorgenommen. Beim Eintreffen der

Probanden und ihrer Familien erfolgte zuerst die Patientenaufklärung, die eine schriftliche Teilnehmerinformation und Einverständniserklärung vorsah. Danach wurden der Studienfragebogen ausgefüllt, der rPed-mTNS und die standardisierte neurologische Untersuchung durchgeführt. Im Anschluss erfolgte die QST. Die Elektroneurographie der Teilnehmer wurde zuletzt in der pädiatrischen Neurophysiologie getestet (siehe Abbildung 2).

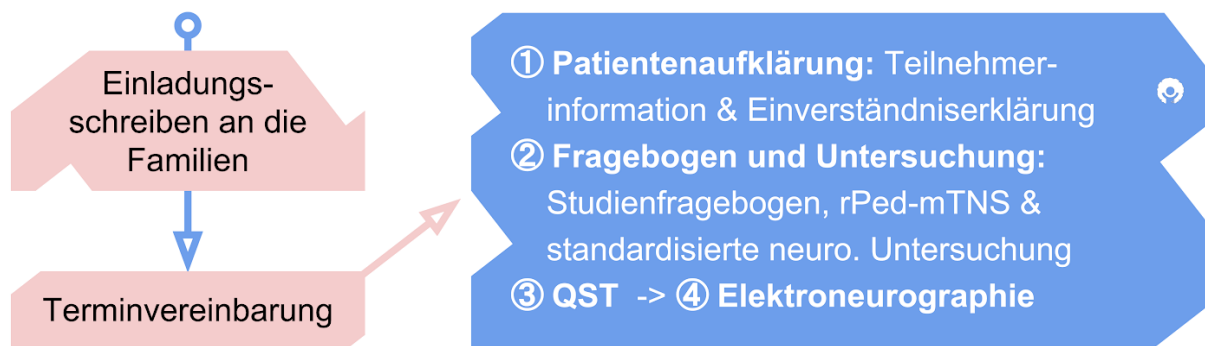


Abb. 2 Ablaufplan

Studienfragebogen und standardisierte neurologische Untersuchung

Der Studienfragebogen wurde auf Grundlage eines digitalen Adobe-PDF-Dokuments erstellt. Dabei handelte es sich um ein offline verwendbares PDF-Dokument, in dem die Berechnung zum Beispiel der Scores bereits bei Eingabe vorgenommen werden konnten. Durch die Standardisierung mittels vorgegebener Dropdown-Menüs sowie Restriktionen konnten die Antworten korrekt, vergleichbar und schnell ausgewertet werden. Die Zusammenführung der PDFs wurden via Adobe LiveCycle Enterprise Suite 4 durchgeführt. Daraus entstand die Zuordnung der Antworten zu den vordefinierten Variablen (Studienfragebogen im Anhang).

Die vorausgegangene zytostatische Behandlung inklusive der Kumulativdosis einzelner Chemotherapeutika wurden aus der Patientenakte entnommen.

Die standardisierte neurologische Untersuchung erfolgte anhand der folgenden Festlegungen.

Die Prüfung der Kraft wurde wie folgt durchgeführt:

- Hand drücken, gekreuzt mit zwei Fingern,
- Fingerabduktion (Musculi lumbricales),

- Palmarflexion und Extension der Hand,
- Flexion und Extension der Unterarme (M. Biceps, M. triceps),
- Plantarflexion und Extension des Fußes,
- Flexion und Extension des Unterschenkels,
- Zehenspitzen- und Hackengang und
- rechts- / linksseitiges monopediales Hüpfen auf einer Linie ohne Absinken der Ferse.

Die Bewertung der Muskelkraft erfolgt nach der von Janda [20] modifizierten “Medical Research Council” (MRC) - Skala, bei der null bis fünf Punkte vergeben werden können (siehe Tabelle 5).

MRC	Beschreibung
5	regelrecht, volle Muskelkraft, aktive Bewegung gegen schweren Widerstand
4	etwa 75% der normalen Muskelkraft, aktive Bewegung gegen mittelgradigen Widerstand oder Halten gegen die Schwerkraft
3	etwa 50% der normalen Muskelkraft, aktive Bewegung gegen leichten Widerstand
2	etwa 25% der normalen Muskelkraft, aktive Bewegung durch Ausschaltung der Schwerkraft infolge Unterstützung oder Ausschaltung des Eigengewichts
1	etwa 10% der normalen Muskelkraft, eben sicht- oder fühlbare Muskelkontraktion
0	keine Muskelkontraktion

Tab. 5 MRC-Skala nach Janda [20]

Die Prüfungen der Muskeleigenreflexe mit dem Reflexhammer wurden wie folgt durchgeführt:

- Bizepssehnenreflex (C5-6):
Schlag auf die Bizepssehne oberhalb oder unterhalb der Ellenbeuge bei leicht flektiertem Unterarm.
- Trizepssehnenreflex (C6-7):

Schlag auf die Trizepssehne dicht oberhalb des Olecranon in mäßiger Beugstellung des Unterarms.

- Fingerbeugereflex (Trömner-Reflex; C7-Th1):

Schlag (mit den Fingern) gegen das herabhängende Endglied der Finger II-III, negativ: fehlende Fingerbeugung, positiv: reflektorische Beugung von Finger und Daumen mindestens im Endglied.

- Quadrizepssehnenreflex (Patellarsehnenreflex; L2-4):

Schlag auf die Quadrizepssehne unterhalb der Patella im Liegen bei leicht gebeugtem Unterschenkel oder im Sitzen bei frei hängendem Unterschenkel.

- Triceps surae-Sehnenreflex (Achillessehnenreflex; S1-2):

Schlag auf die Achillessehne bei leicht dorsal flektiertem Fuß, bei leicht gebeugtem, außenrotiertem, auf den äußeren Fußrand gelagertem Bein in Rückenlage des Teilnehmers.

Die Bewertung der Muskeleigenreflexe erfolgte unter Zuhilfenahme einer Skala mit den Werten null bis vier plus (4+):

4+ bedeutet gesteigert, das heißt zum Auslösen des Reflexes genügt bereits eine minimale Schlagintensität. Außerdem sind die reflexogenen Zonen vergrößert, die Folge ist eine pathologische Ausbreitung der Reflexantwort. Häufig folgt ein erschöpflicher oder unerschöpflicher Klonus.

3+ bedeutet lebhaft bis gesteigert, das heißt der Reflex ist schon bei geringerer Schlagintensität als üblich auslösbar. Zudem ist die reflexogene Zone leicht vergrößert. Zwei bis drei kloniforme Nachzuckungen sind nicht ungewöhnlich.

2+ bedeutet mittellebhaft, dieses wird am häufigsten bei Gesunden beobachtet.

1+ bedeutet abgeschwächt, das heißt dass auch bei kräftiger Schlagintensität nur eine sehr geringe Muskelkontraktion zu beobachten ist. Diese kann kaum sichtbar oder bloß tastbar sein und wird zumeist erst durch Bahnungsmanöver (z.B. Jendrassik-Handgriff) ausgelöst.

0 bedeutet ausgefallen.

Die Prüfung der Koordination erfolgte mit Hilfe des Finger-Nase-Versuchs. Die untersuchende Person führte bei geschlossenen Augen den Zeigefinger des zuvor

ausgestreckten Armes in bogenförmiger Bewegung zur Nasenspitze. Mögliche Ergebnisse waren: i) Eumetrie - Ziel wird getroffen, ii) Hypermetrie - Bewegung geht über das Ziel hinaus, iii) Intentionstremor - zunehmendes Zittern bei Annäherung ans Ziel sowie iiiii) Hypometrie - Ziel wird nicht (ganz) erreicht.

rPed-mTNS

Der rPed-mTNS wurde entwickelt, um Überschneidungen zwischen einem zu verwendenden klinischen Skalierungs-System und der QST zu vermeiden. Parameter, die mit dem einen Test gemessen werden sollten, sollten nicht nochmal mit dem einer anderen Messmethode erhoben werden. Dies hätte die Konzentrationsfähigkeit überfordert und damit möglicherweise die Compliance der Teilnehmer reduziert. Der ursprüngliche Score, von dem wir den rPed-mTNS ableiteten, ist der im englischen validierte ped-mTNS [14]. Entwickelt und publiziert wurde dieser von Gilchrist & Tanner im Jahr 2013, um die CIPN standardisiert und zeiteffizient zu messen. Der ped-mTNS ist ein Skalensystem das aus acht Parametern besteht. Der rPed-mTNS enthält hingegen nur fünf Parameter. Diese sind in Tabelle 6 aufgeführt (rPed-mTNS im Anhang). Verzichtet wurde auf die ped-mTNS Parameter: Taktile Wahrnehmung mittels Monofilamenten nach Semmes-Weinstein, Vibrationswahrnehmung mittels Biothesiometrie und Schmerzwahrnehmung von Pin-Prick-Reizen mittels MediPins. Alle verwendeten Parameter wurden von einem Übersetzer ins Deutsche und zur Kontrolle durch einen anderen zurück ins Englische übersetzt. Daraus ergab sich eine Version mit vollständiger Übereinstimmung der Termini und Formulierungen.

Parameter	Testmethode	Nervenfasern & Rezeptoren, die primär untersucht werden
sensorische Symptome	schriftlich ausgearbeitetes Interview	unterschiedliche sensorische Nervenfasern
funktionelle Symptome		willkürliche motorische Fasern
autonome Symptome		sensorische und motorische autonome Fasern
Muskelkraft	Manuelle Muskeltestung der Fingerabduktion, Handextension, Extension der Großzehen im Grundgelenk, Dorsalflexion im Sprunggelenk	Motor- α -Fasern
Muskeigenreflexe	Muskeigenreflexe der Achilles- und Patellarsehne	sensorisch: Muskelspindeln (Fasertyp Ia & II) motorisch: A α - & γ -Fasern

Tab. 6 rPed-mTNS

Der ped-mTNS und rPed-mTNS sind in Deutscher Sprache bisher nicht validiert.

Elektroneurographie

Die sensible Elektroneurographie (ENG) führten wir bei allen Teilnehmern am Nervus medianus und N. suralis durch. Um eine hohe Reliabilität zu erreichen, untersuchten wir die Teilnehmer jeweils beidseits. Eine Nervenleitgeschwindigkeit des N. medianus unter 46,9 m/s und des N. suralis unter 41,3 m/s wurden altersgerecht als pathologisch definiert [18]. Die Messungen wurden bei Hauttemperaturen von mindestens 34°C von mit Kindern und Jugendlichen erfahrene medizinisch-technische Assistenten der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie durchgeführt.

QST

Die Quantitative Sensorische Testung (QST) ist eine nicht-invasive, schmerzfreie psychophysische Analyse der Funktionen des somatosensorischen Nervensystems. In 13 Subtests werden nach dem standardisiertem Protokoll der DFNS [30] Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen für thermische und taktile Reize sowie das Vibrationsempfinden und die Druckschmerzschwelle untersucht.

Die QST erfasst demnach Funktionen der Nozizeptoren und unterschiedlicher afferenter Nervenfasern einschließlich der A β -, A δ - und C-Fasern, des spinothalamischen Systems sowie zentrale Verarbeitungsmechanismen von Schmerz.

Anhand der QST-Messergebnisse lassen sich indirekt Rückschlüsse auf neurobiologische Mechanismen der Schmerzentstehung und der Beeinträchtigung bzw. Schädigung kleiner Nervenfasern im Rahmen von Neuropathien ziehen.

Die QST wurde primär an beiden Fußrücken (Dermatom L4/L5 dorsal zentral) durchgeführt. Nur bei einem beschriebenen Fokus wie Schmerzempfindlichkeit oder sehr hoher Kälteintoleranz, wurden die Hände (Dermatom C7 dorsal zentral) untersucht.

Biometrische Planung

Zur biometrischen Planung verwendeten wir Angaben aus einer Studie, die eine QST nach dem DFNS-Protokoll an Kindern mit diabetischer Polyneuropathie [3] durchgeführt hatte, da bisher keine Studien aus dem Bereich Kinderonkologie existierten. Die Ermittlung der erforderlichen Zahl an Patienten (Stichprobenumfang) erfolgte anhand des Vergleichs zweier Mittelwerte. Zur Fallzahlschätzung für zwei Mittelwerte wird ein t-Test eines der 13 Parameter der QST verwendet. Wir entschieden uns für HPT ("heat pain threshold" - Hitzeschmerzschwelle), da dieser sich in der als Quelle verwendeten Studie [3] als signifikant ($p=0.002$) erwies. Außerdem war für diesen Parameter im Gegensatz zu anderen die Standardabweichung (SD) angegeben. Unter der Annahme, dass durch die vorliegende Studie ähnliche Effekte in der QST zu ermitteln sind, wurden die Referenzwert für die Normalbevölkerung (μ_0) sowie den möglichen erwarteten Wert (μ_A) aus der Tabelle 1 der Studie [3] entnommen. Es wurde so eine minimale Fallzahl von 27 Patienten mit dem nQuery Advisor ermittelt (siehe Tabelle 7).

One group t-test that a mean equals user-specified value		nQuery Advisor
Column	1	
Test significance level, α	0,05	
1 or 2 sided test?	2	
Null hypothesis mean, μ_0	42,900	
Alternative mean, μ_A	41,100	
Standard deviation, σ	3,200	
Effect size, $\delta = \mu_A - \mu_0 / \sigma$	0,562	
Power (%)	80	
n	27	
REFERENCES for MOT0-1:		

O'Brien, R.G. Muller, K.E. Applied Analysis of Variance in Behavioral Science Marcel Dekker, New York (1993) Chapter 8 pp. 297-344		

Tab. 7 Fallzahlschätzung mittels t-Test

Biometrische Analyse

Das Signifikanzlevel wurde mit $P < 0.001$ kritisch definiert, da durch multiples Testen vor allem in der QST automatisch der α -Fehler erhöht wurde. Zur Korrektur der multiplen Testung der QST nutzten wir eine Bonferroni-Korrektur. Die Hypothesentestung der QST erfolgte mit Hilfe des exakten Fisher-Test.

Zur Bestimmung der Korrelation zweier Stichproben wurde die Testung nach Pearson (ρ) als parametrischen und die Testung nach Spearman (r) als nicht-parametrischen Test genutzt, weil die zu erwartenden unabhängigen Daten nicht eindeutig eine bestimmte Wahrscheinlichkeitsverteilung aufwiesen. Die 5 Elemente des rPed-mTNS, die 4 Messwerte aus der Elektroneurographie und die 13 Parameter der QST wurden in ein dichotomes Kriterium (pathologisch / nicht-pathologisch) gemäß der Nominalskala überführt. Es erfolgte keine multivariate Regression im engeren statistischen Sinne.

Diskussion der Methodik

Es werden nun Aspekte dargestellt, die zur Verwendung der in der Studie vorgesehen Messmethoden beitrugen.

Der ped-mTNS wurde verwendet,

- weil dieser aus einer Reihe von klinischen Skalen wie TNS, rTNS und weiteren hervorgegangen war und damit die aktuellsten Erkenntnisse zur CIPN bei Kindern und Jugendlichen in sich vereinte.
- weil die Spezialisierung des Scores auf Kinder und Jugendliche im Zusammenhang mit einer CIPN gegeben war [15].
- weil es im Gegensatz zu den "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (CTCAE) kein retrospektiver, sondern ein prospektiver Score ist [13,27].
- weil die Umsetzbarkeit unter deutschen Bedingungen gegeben war, das heißt, dass Teile der Ausrüstung in deutschen Kliniken vorhanden waren.
- weil der ped-mTNS auf Englisch bereits für Messungen während der CTx validiert war und eine gute Reliabilität bot [13,14].
- weil der Zeitaufwand im Gegensatz zum TNS-PV [22] aufgrund der geringen Anzahl von Elementen eher als gering einzuschätzen war.

Gegen den ped-mTNS sprachen, dass er nicht in deutscher Sprache validiert war, und dass er teilweise Ausrüstung verwendete, die wir nicht standardmäßig in deutschen Kliniken vorhalten.

Die ENG wurde verwendet,

- weil diese in einem Report der "American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation" von 2005 [10] als valider Grundbaustein aktueller klinischer Studien zur Diagnose symmetrischer peripherer Neuropathien definiert wurde.
- weil sie in ähnlicher Form in Deutschland als Kriterium für die Diagnose von Nervenschädigungen gilt [9,21].

- weil wir die neuen Messverfahren mit der etablierten ENG vergleichen wollten.

Gegen den Einsatz der ENG sprach die mögliche Schmerzhaftigkeit des Verfahrens an sich sowie der zusätzliche logistische und organisatorische Aufwand.

Die QST gemäß dem Protokoll des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS) wurde verwendet,

- weil zu diesem Thema bisher keine Studien im Bereich der Kinderonkologie veröffentlicht wurden.
- weil mit Hilfe des Protokolls unterschiedlichste Eigenschaften des somatosensorischen Nervensystems abgebildet werden können.
- weil mit Hilfe des Protokolls auch Aussagen über die zentrale Schmerzperzeption, das heißt Prozesse, die im zentralen Nervensystem stattfinden, getroffen werden können.
- weil sie überwiegend schmerzfrei ist.
- weil die QST uns Aussagen über klinische Zeichen und nicht nur über neurophysiologische Eigenschaften ermöglicht.
- weil es bereits Referenzwerte für Kinder und Jugendliche ab sechs Jahren gab [2].
- weil es die Möglichkeit gab, das Messverfahren im Speziallabor der schmerzmedizinischen Abteilung im berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikum Bergmannsheil der Ruhr-Universität Bochum zu erlernen.

Gegen die QST im Routineeinsatz sprachen die Komplexität des Messverfahrens, der hohe Standardisierungsanspruch, der hohe Qualifizierungsaufwand, die teure und nicht überall verfügbare Ausrüstung und der hohe Zeitaufwand pro Untersuchung.

In der Studie wurden nicht verwendet:

- "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (CTCAE) und andere "Common Terminology Criteria", weil diese alleinig basierend auf prospektiv erhobenen Daten keine zeit- und patientennahe sowie valide Diagnostik ermöglichen [6] sowie in einer aktuell analogen papierbasierten Dokumentation der Patientendaten zu hohen Fehlerzahlen führen würde.

Gemäß Postma et. al. 1998 zeigten die CTCAE eine Interrater-Reliabilität von nur 46% [27]. Zudem konnten Gilchrist. et. al. 2014 zeigen, dass 40% der chemotherapeutisch behandelten Kinder und Jugendlichen mit reduzierter Berührungsempfindlichkeit nicht durch die CTCAE detektiert wurden [13].

- TNS-PV, da die Skala größere Überschneidungen mit der QST bot und mehr Elemente enthielt als der ped-mTNS.

3. Wesentliche neue Ergebnisse

Entsprechend der oben beschriebenen Patientenrekrutierung basieren unsere Ergebnisse auf einer Stichprobengröße von n=46 (siehe Abbildung 3 im Anhang).

Nachfolgend werden die Ergebnisse in Bezug auf die Fragestellung beantwortet:

Zu F1: In der untersuchten Stichprobe erzielte jeder dritte Überlebende einer ALL im Median 2,5 Jahre nach überstandener VCR-haltiger CTx einen abnormal hohen rPed-mTNS und zeigte somit Symptome oder klinische Zeichen einer CIPN.

Zu F2:

- Es zeigte sich in der QST bei zwei von drei Überlebenden eine Schädigung der großkalibrigen Nervenfasern.
- Zudem zeigte sich in der QST bei einem von drei Überlebenden eine Schädigung der kleinkalibrigen Nervenfasern.
- Weiterhin zeigte in der QST einer von drei Überlebenden Zeichen einer Schmerzsensibilisierung.
- Mittels ENG zeigte sich nur bei jedem neunten Überlebenden eine Schädigung der großkalibrigen Nervenfasern.

Zu F3: Es konnten keine Zusammenhänge zwischen den einzelnen Messmethoden, dem Alter der Überlebenden bei der Erstdiagnose, der vergangenen Zeit nach Abschluss der CTx, dem Geschlecht der

Überlebenden und der Inanspruchnahme einer Physiotherapie während oder nach der CTx, festgestellt werden.

Nachfolgend wurden die Alternativhypothesen bewertet:

H_{A1} konnte bestätigt werden: auch bei aktuellen CTx-Protokollen finden sich bei Überlebenden im Median 2,5 Jahre nach Ende der VCR-haltigen Behandlung Zeichen von CIPN. **H_{A2}** konnte ebenfalls bestätigt werden: Der rPed-mTNS, die Elektroneurographie sowie die QST wiesen Symptome und klinische Zeichen pathologischer CIPN bei den Überlebenden nach. Demgegenüber mussten **H_{A3}** und **H_{A4}** abgelehnt werden. Es konnte keine Alters- oder Geschlechtsabhängigkeit festgestellt werden.

4. Klinische Anwendbarkeit der neuen Ergebnisse

Erstmalig wurde bei einer Kohorte Überlebender einer ALL im Kindes- und Jugendalter Symptome und klinische Zeichen einer SFN sowie eine Schmerzsensibilisierung nachgewiesen. Eine wesentliche klinische Implikation der erworbenen Erkenntnisse besteht im Monitoring und der Dokumentation objektivierbarer Schäden vor, während und nach einer CTx.

Möglicherweise bedarf es für den Nachweis von Schädigungen der **großkalibrigen Nervenfasern** (β-Fasern) nicht mehr zwingend einer schmerzhaften Elektroneurographie. Die Testung mittels einer Stimmgabel wie sie in der QST durchgeführt wird, zeigte eine hohe Sensitivität und könnte daher als Bedside-Screening-Methode verwendet werden.

Höchstwahrscheinlich werden mit dem derzeitigen Goldstandard der Elektroneurographie zur Messung der **großkalibrigen Nervenfaserfunktionen** nicht alle klinischen Zustände einer CIPN und damit nicht alle Betroffenen erfasst. Bei den elektroneurographisch nicht erfassbaren Veränderungen könnte es sich um eine Manifestation der CIPN handeln, deren pathophysiologische Genese nicht hinreichend durch axonale Degeneration untermauert ist. Ebenso könnte es sein, dass die Neurographie erst ab einem höheren Ausmaß der Schädigung von

peripheren Axonen auffällig wird. Momentan bleibt offen, ob und in welchem Ausmaß Störungen peripherer freier sensorischer Nervenendigungen und Mechanorezeptoren, sowie zentrale Verarbeitungsmechanismen zum CIPN-Phänomen beitragen.

Patienten mit nachgewiesener Schädigung der **kleinkalibrigen Nervenfasern** sind für thermische Schäden disponiert und bedürfen daher präventiver Maßnahmen und spezieller Aufklärung. Die Mutter einer der Überlebenden berichtete über anhaltende mangelnde bis fehlende Temperaturempfindung ihres Kindes seit Ende der CTx. So habe das Kind wiederholt als einziges Mitglied einer größeren Gruppe bei niedrigen Temperaturen nicht das Bedürfnis nach dem Tragen von Handschuhen verspürt. Dieser subjektive Eindruck muss als erhöhte Schmerzschwelle für Kälte-Reize gewertet werden.

Schmerzhafte Interventionen können zur Ausbildung eines Schmerzgedächtnisses und damit zu einer Erhöhung der **Schmerzsensitivität** führen. Dies ist gerade bei Kindern und Jugendlichen nach einer langdauernden ALL-Behandlung und insbesondere bei persistierender CIPN wahrscheinlich. Daher sollten während der CTx schmerzinduzierende Interventionen so selten wie möglich eingesetzt werden sowie bei Unvermeidbarkeit stets eine ausreichende periinterventionelle Analgesie gewährleistet werden.

Für pädiatrische Patienten mit CIPN sollte die QST als eine schmerzlose Untersuchung etabliert werden, um

- das Ausmaß einer Neuropathie quantifizieren zu können.
- den Verlauf der Neuropathie zu beurteilen.
- den Erfolg einer Behandlung der Neuropathie zu beurteilen.

5. Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen

Aufgrund der neuen Erkenntnisse könnte eine Diskussion über den Einsatz und die Dosierung des neurotoxischen Medikamentes VCR im Rahmen moderner CTx-Protokolle angeregt werden. Insbesondere ist ein kontinuierliches Monitoring

bezüglich der CIPN sowie ein entsprechendes Management von Symptomen und klinischen Zeichen sinnvoll.

Es empfiehlt sich, nach dieser ersten Querschnittstudie eine komplexe Verlaufsstudie (longitudinal) durchzuführen. Hierbei könnten die Dynamik, mögliche molekularbiologisch bedingte Risikogruppen und der Zusammenhang zwischen VCR und der CIPN entsprechend der aktuellen CTx-Protokolle beschrieben werden. Zudem sollten weitere Domänen wie Kognition, Motorik und Lebensqualität in Bezug auf Inzidenz und Ausmaß einer CIPN untersucht werden.

Es sollten hinsichtlich der Neurotoxizität mögliche präventive sowie therapeutische Maßnahmen in weiteren randomisierten klinischen Studien erforscht werden. Hierbei sollte speziell auch die Rehabilitationsmedizin mit Ergotherapie und Physiotherapie eingeschlossen werden. Verfahren, die sich hier möglicherweise während und nach einer CTx anbieten, könnten die Behandlung mittels hochfrequenter Vibrationsplatten, Wärme-Kälte-Anwendungen, sowie Massagen und Reizstromanwendungen sein.

Weiterhin ist zu klären, inwiefern vegetative Beeinträchtigungen eine periphere CIPN während und nach der CTx begleiten.

Der Verdacht, dass intrathekal verabreichtes Methotrexat ebenfalls einen Einfluss auf die Schwere der CIPN hat [25], konnte bisher nicht genau untersucht werden.

Literatur

- [1] Akbayram S, Akgun C, Doğan M, Sayin R, Caksen H, Oner AF. Use of pyridoxine and pyridostigmine in children with vincristine-induced neuropathy. *Indian J Pediatr* 2010;77:681–683. doi:10.1007/s12098-010-0096-z.
- [2] Blankenburg M, Boekens H, Hechler T, Maier C, Krumova E, Scherens A, Magerl W, Aksu F, Zernikow B. Reference values for quantitative sensory testing in children and adolescents: developmental and gender differences of somatosensory perception. *Pain* 2010;149:76–88. doi:10.1016/j.pain.2010.01.011.
- [3] Blankenburg M, Kraemer N, Hirschfeld G, Krumova EK, Maier C, Hechler T, Aksu F, Magerl W, Reinehr T, Wiesel T, Zernikow B. Childhood diabetic neuropathy: functional impairment and non-invasive screening assessment. *Diabet Med* 2012;29:1425–1432. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03685.x.
- [4] Braam KI, van der Torre P, Takken T, Veening MA, van Dulmen-den Broeder E, Kaspers GJL. Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD008796. doi:10.1002/14651858.CD008796.pub3.
- [5] Brigo F, Balter R, Marradi P, Ferlisi M, Zaccaron A, Fiaschi A, Frasson E, Bertolasi L. Vincristine-related neuropathy versus acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Child Neurol* 2012;27:867–874. doi:10.1177/0883073811428379.
- [6] Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, Mattavelli L, Susani E, Alberti P, Cortinovis D, Bidoli P. Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity assessment: a critical revision of the currently available tools. *Eur J Cancer* 2010;46:479–494. doi:10.1016/j.ejca.2009.12.008.
- [7] Chauvenet AR, Shashi V, Selsky C, Morgan E, Kurtzberg J, Bell B, Pediatric Oncology Group Study. Vincristine-induced neuropathy as the initial presentation of charcot-marie-tooth disease in acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:316–320. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12679647>.
- [8] De Grandis D. Acetyl-L-carnitine for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a short review. *CNS Drugs* 2007;21 Suppl 1:39–43; discussion 45–6. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17696592>.
- [9] Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. AWMF, 2017 Available: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-054OL.html>.
- [10] England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, Cohen JA, Fisher MA, Howard JF, Kinsella LJ, Latov N, Lewis RA, Low PA, Sumner AJ, American Academy of Neurology, American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005;64:199–207.

doi:10.1212/01.WNL.0000149522.32823.EA.

- [11] Fukuda Y, Li Y, Segal RA. A Mechanistic Understanding of Axon Degeneration in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Neurosci* 2017;11:481. doi:10.3389/fnins.2017.00481.
- [12] George P, Journey LJ, Goldstein MN. Effect of vincristine on the fine structure of HeLa cells during mitosis. *J Natl Cancer Inst* 1965;35:355–375. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5827239>.
- [13] Gilchrist LS, Marais L, Tanner L. Comparison of two chemotherapy-induced peripheral neuropathy measurement approaches in children. *Support Care Cancer* 2014;22:359–366. doi:10.1007/s00520-013-1981-6.
- [14] Gilchrist LS, Tanner L. The pediatric-modified total neuropathy score: a reliable and valid measure of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children with non-CNS cancers. *Support Care Cancer* 2013;21:847–856. doi:10.1007/s00520-012-1591-8.
- [15] Gilchrist LS, Tanner LR, Ness KK. Short-term recovery of chemotherapy-induced peripheral neuropathy after treatment for pediatric non-CNS cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64:180–187. doi:10.1002/pbc.26204.
- [16] Gomber S, Dewan P, Chhonker D. Vincristine induced neurotoxicity in cancer patients. *Indian J Pediatr* 2010;77:97–100. doi:10.1007/s12098-009-0254-3.
- [17] Hoffman MC, Mulrooney DA, Steinberger J, Lee J, Baker KS, Ness KK. Deficits in physical function among young childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2013;31:2799–2805. doi:10.1200/JCO.2012.47.8081.
- [18] Hyllienmark L, Ludvigsson J, Brismar T. Normal values of nerve conduction in children and adolescents. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;97:208–214. doi:10.1016/0013-4694(95)00092-d.
- [19] Jain P, Gulati S, Seth R, Bakhshi S, Toteja GS, Pandey RM. Vincristine-induced neuropathy in childhood ALL (acute lymphoblastic leukemia) survivors: prevalence and electrophysiological characteristics. *J Child Neurol* 2014;29:932–937. doi:10.1177/0883073813491829.
- [20] Janda V. *Manuelle Muskelfunktionsdiagnostik*. Elsevier, Urban&FischerVerlag, 2009 Available: <https://market.android.com/details?id=book-6AsB6YcYDFwC>.
- [21] Koeppen S, Kerschgens C. Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie. *Im Focus Onkologie* 2018;21:65–68. doi:10.1007/s15015-018-3787-3.
- [22] Lavoie Smith EM, Li L, Chiang C, Thomas K, Hutchinson RJ, Wells EM, Ho RH, Skiles J, Chakraborty A, Bridges CM, Renbarger J. Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Peripher Nerv Syst* 2015;20:37–46. doi:10.1111/jns.12114.
- [23] Legha SS. Vincristine neurotoxicity. Pathophysiology and management. *Med Toxicol* 1986;1:421–427. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3540519>.
- [24] Lieber S, Blankenburg M, Apel K, Hirschfeld G, Hernáiz Driever P, Reindl T. Small-fiber neuropathy and pain sensitization in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia.

- Eur J Paediatr Neurol 2018;22:457–469. doi:10.1016/j.ejpn.2017.12.019.
- [25] Ness KK, Hudson MM, Pui C-H, Green DM, Krull KR, Huang TT, Robison LL, Morris EB. Neuromuscular impairments in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: associations with physical performance and chemotherapy doses. *Cancer* 2012;118:828–838. doi:10.1002/cncr.26337.
- [26] Ness KK, Jones KE, Smith WA, Spunt SL, Wilson CL, Armstrong GT, Srivastava DK, Robison LL, Hudson MM, Gurney JG. Chemotherapy-related neuropathic symptoms and functional impairment in adult survivors of extracranial solid tumors of childhood: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:1451–1457. doi:10.1016/j.apmr.2013.03.009.
- [27] Postma TJ, Heimans JJ, Muller MJ, Ossenkoppele GJ, Vermorken JB, Aaronson NK. Pitfalls in grading severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol* 1998;9:739–744. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9739440>.
- [28] Ramchandren S, Leonard M, Mody RJ, Donohue JE, Moyer J, Hutchinson R, Gurney JG. Peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Peripher Nerv Syst* 2009;14:184–189. doi:10.1111/j.1529-8027.2009.00230.x.
- [29] Reinders-Messelink HA, Van Weerden TW, Fock JM, Gidding CE, Vingerhoets HM, Schoemaker MM, Göeken LN, Bökkeink JP, Kamps WA. Mild axonal neuropathy of children during treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Paediatr Neurol* 2000;4:225–233. doi:10.1053/ejpn.1999.0310.
- [30] Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, Treede R-D. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain* 2006;10:77–88. doi:10.1016/j.ejpain.2005.02.003.
- [31] Sands S, Ladas EJ, Kelly KM, Weiner M, Lin M, Ndao DH, Dave A, Vahdat LT, Bender JG. Glutamine for the treatment of vincristine-induced neuropathy in children and adolescents with cancer. *Support Care Cancer* 2017;25:701–708. doi:10.1007/s00520-016-3441-6.
- [32] Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Harbott J, Ludwig WD, Henze G, Gadner H, Odenwald E, Riehm H. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. *Berlin-Frankfurt-Münster. Leukemia* 2000;14:2205–2222. doi:10.1038/sj.leu.2401973.
- [33] Vondracek P, Oslejskova H, Kepak T, Mazanek P, Sterba J, Rysava M, Gal P. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain in paediatric oncological patients. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13:332–336. doi:10.1016/j.ejpn.2008.06.011.

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1	Theoretisches Konzept	S. 10
Abb. 2	Ablaufplan	S. 15
Abb. 3	Rekrutierung	S. 31

Tab. 1	Fragestellung	S. 11
Tab. 2	Alternativhypothese	S. 12
Tab. 3	Unabhängige Variablen	S. 13
Tab. 4	Abhängige Variablen	S. 13
Tab. 5	MRC-Skala modifiziert nach Janda	S. 16
Tab. 6	rPed-mTNS	S. 19
Tab. 7	Fallzahlschätzung mit t-Test	S. 21

Anhang

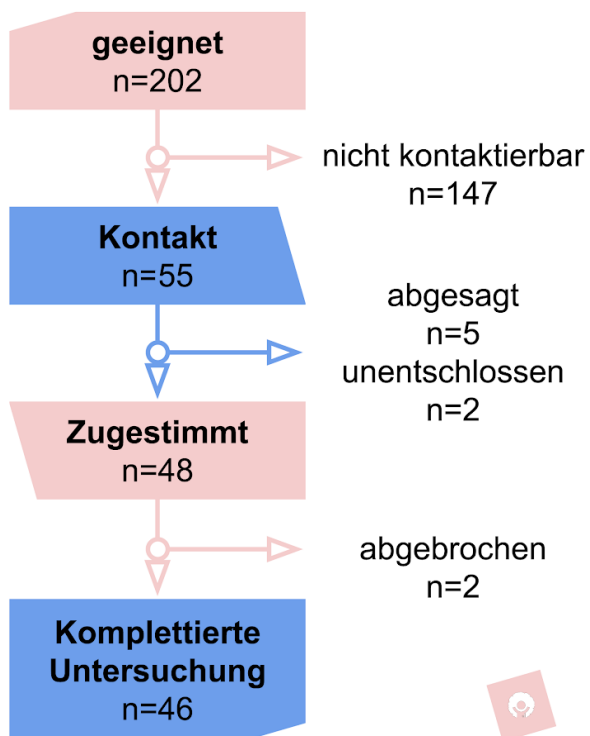


Abb. 3 Rekrutierung

Studienfragebogen

CHARITÉ CAMPUS VIRCHOW-KLINIKUM
Klinischer Fragebogen - QST-Projekt

Geb.-datum:

Name:

Untersuchungsdatum:

Protokoll:

Kum. Dosis VCR (mg/m²)

Zeitpunkt der letzten Vincristingabe:

Ende der Intensivphase der Chemotherapie:

Physio- / Ergotherapie während Vincristin-Therapie:

Physio- / Ergotherapie nach Vincristin-Therapie:

Zusätzliche neurotoxische Medikamente

Ifosfamid:

Intrathekales **Methotrexat** (MTX)

Kum. Dosis MTX (mg)

Bestrahlung (RTx)

Kum. Dosis RTx (Gy)

Weitere neurotoxische Medikamente:

Erkrankungsbedingte neurologische Ausfälle:

Sensorische Symptome (Die schlechteste Punktzahl für die drei sensorischen Qualitäten wird notiert)		
„Hast Du Stellen am Körper, die kribbeln, sich taub anfühlen oder schmerzhaft sind?“	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
„Hattest Du während der Intensivphase der Chemotherapie Stellen am Körper, die kribbelten, sich taub anfühlten, schmerzhaft waren?“	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	(Vergangenheit) <input type="text"/>
- "Weiß ich nicht"	2 Ja, Symptome bis zum Hand- oder bis zum Sprunggelenk	
0 Keine	3 Ja, Symptome bis zum Ellbogen oder bis zum Kniegelenk	
1 Ja, Symptome nur an Fingern oder Zehen	4 Ja, Symptome über Ellbogen oder Knie hinaus gehend	

Funktionelle Symptome (Die schlechteste Punktzahl für die drei Fragen wird notiert)		
1. „Hast Du Probleme, Knöpfe oder Reißverschlüsse zu schließen?“	<input type="text"/>	
2. „Hast Du Probleme beim Laufen (z.B. häufiges Stolpern)?“	<input type="text"/>	
3. „Hast Du Probleme, Treppen hinauf oder hinunter zu steigen?“	<input type="text"/>	
1. „Hattest Du während der Intensivphase der Chemotherapie Probleme, Knöpfe oder Reißverschlüsse zu schließen?“	<input type="text"/>	Vergangenheit
2. „Hattest Du während der Intensivphase der Chemotherapie Probleme beim Laufen (z.B. häufiges Stolpern)?“	<input type="text"/>	
3. „Hattest Du während der Intensivphase der Chemotherapie Probleme, Treppen hinauf oder hinunter zu steigen?“	<input type="text"/>	
- "Weiß ich nicht"	2 Ja, "ziemlich"	
0 Nein	3 Ja, "Ich brauche / brauchte Hilfe"	
1 Ja, ein bisschen	4 Ja, "Ich kann / konnte das gar nicht"	

Autonome Symptome (Die schlechteste Punktzahl für die zwei Fragen wird notiert)		
1. „Fühlen sich deine Hände oder Füße manchmal auffallend warm oder kalt an?“	<input type="text"/>	
2. „Fühlst du dich schwindlig oder benommen, wenn du aus dem Bett aufstehst?“	<input type="text"/>	
1. „Fühlten sich deine Hände oder Füße während der Intensivphase der Chemotherapie, auffallend warm oder kalt an?“	<input type="text"/>	
2. „Fühltest du dich während der Intensivphase der Chemotherapie, schwindelig oder benommen, wenn Du aus dem Bett aufgestanden bist?“	<input type="text"/>	
- "Weiß ich nicht"	1 Ja, ein bisschen	3 Ja, häufig
0 Nein	2 Ja, manchmal	4 Ja, fast immer

Wird Anhand der standardisierten neurologischen Untersuchung berechnet!

Kraft (Die schlechteste Punktzahl wird notiert)						
re			li			
	Zehenextension					
	Fußdorsalextension					
	Fingerabduktion					
	Handextension					

0	Normal	Janda
1	geringe Schwäche	5
2	Moderate Schwäche	4
3	Schwere Schwäche	3
4	Lähmung	2
		1-0

Muskeleigenreflexe (Die schlechteste Punktzahl wird notiert)		
0	Normal (2+)	
1	ASR reduziert (1+)	
2	ASR erloschen (0), PSR normal (2+)	
3	ASR erloschen (0), PSR reduziert (1+)	
4	ASR erloschen (0), PSR erloschen (0)	

(Vergangenheit) 3 Item p-mTNS:		5 Item (max. 20 Punkte) p-mTNS:	
--------------------------------	--	---------------------------------	--

Standardisierte Neurologische Untersuchung (Motorik)

Kraft

rechts:

JANDA

Händedruck

Handextension

Fingerabduktion

Unterarmflexion

Unterarmextension

Knieflexion

Knieextension

Fußplantarflexion

Fußdorsalextension

Zehenextension

links:

JANDA

Händedruck

Handextension

Fingerabduktion

Unterarmflexion

Unterarmextension

Knieflexion

Knieextension

Fußplantarflexion

Fußdorsalextension

Zehenextension

Muskeleigenreflexe

rechts:

BSR

TSR

Trömner-Reflex

PSR

ASR

links:

BSR

TSR

Trömner-Reflex

PSR

ASR

Koordination

rechts:

Finger-Nase-Versuch

Intensionstremor

monope. Hüpfen

links:

Finger-Nase-Versuch

Intensionstremor

monope. Hüpfen

Kommentar:

--

rPed-mTNS in deutsch

Sensorische Symptome: _____ (Die schlechteste Punktzahl für die drei sensorischen Qualitäten wird notiert)

„Hast Du Stellen am Körper, die kribbeln _____, sich taub _____ anfühlen oder schmerzhaft _____ sind?“ Wenn ja: „Wo hast du diese Gefühle?“

0 Keine

1 Symptome nur an Fingern oder Zehen

2 Symptome bis zum Hand- oder bis zum Sprunggelenk

3 Symptome bis zum Ellbogen oder bis zum Kniegelenk

4 Symptome über Ellbogen oder Knie hinaus gehend

Funktionelle Symptome: _____ (Die schlechteste Punktzahl für die drei Fragen wird notiert)

„Hast du Probleme, Knöpfe oder Reißverschlüsse zu schließen?“ _____

„Hast du Probleme beim Laufen (z.B. häufiges Stolpern)?“ _____

„Hast du Probleme, Treppen hinauf oder hinunter zu steigen?“ _____

0 Nein

1 Ein wenig

2 Ziemlich

3 „Ich brauche Hilfe“

4 „Ich kann das gar nicht“

Autonome Symptome: _____ (Die schlechteste Punktzahl für die drei Fragen wird notiert)

„Fühlst du dich schwindlig oder benommen, wenn du aus dem Bett aufstehst?“ _____

„Fühlen sich deine Hände oder Füße wärmer oder kälter als normal an?“ _____

0 Nie

1 Ein bisschen

2 Manchmal

3 Häufig

4 Fast immer

Klinische Testung:

Kraft: _____ (Schlechteste Punktzahl)

MRC Kraftgrad: Großzehe _____ / _____, Fußgelenk _____ / _____,
Fingerabduktion _____ / _____, Handgelenk _____ / _____

0 Normal (MRC 5)

1 milde Schwäche (MRC 4)

2 moderate Schwäche (MRC 3)

3 schwere Schwäche (MRC 2)

4 Lähmung (MRC 1-0)

Muskeleigenreflexe: _____ bezogen auf Achilles- (ASR) und Patellarsehnenreflex
(PSR)

0 Normal

1 ASR reduziert (+1)

2 ASR abwesend (ASR 0, PSR +2)

3 ASR abwesend, andere reduziert (ASR 0, PSR +1)

4 Alle Reflexe sind abwesend (alle 0)

Gesamtpunktzahl: _____/20

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sascha Lieber, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie bei Kindern und Jugendlichen nach akuter lymphoblastischer Leukämie (“Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia”) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an der ausgewählten Publikation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit den Betreuern, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Unterschrift des Doktoranden

16.10.18

Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Sascha Lieber hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Lieber, Sascha; Blankenburg, Markus; Apel, Katrin; Hirschfeld, Gerrit; Hernáiz Driever, Pablo; Reindl* Tobias; Small-fiber neuropathy and pain sensitization in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia European Journal of Paediatric Neurology; 2018;

*S. Lieber and M. Blankenburg equally first authored whereas T. Reindl and P. Hernáiz Driever equally senior authored this manuscript

Das Exposé, der Ethikantrag sowie die Fragestellung zur vorliegenden Arbeit wurde zur Hälfte von mir erarbeitet. Das theoretische Konzept konnte ich zum Großteil erarbeiten. Die Etablierung der Messmethode QST in Berlin und rPed-mTNS in Berlin und Stuttgart erfolgte durch mich. Weiterhin wurde die Patientenakquise durch mich geleistet. Ebenfalls erfolgte die bizenrische Primärdatenerhebung betreffend Studienfragebogen mit rPed-mTNS, QST und die klinisch-neurologische Untersuchung durch mich. Ebenfalls übernahm ich die komplette Datenverarbeitung, Organisation und Planung. Bei der biometrischen Analyse erfolgte die deskriptive Statistik der Messmethoden, die Korrelationsberechnung und teilweise die Hypothesentestung durch mich. Beim Schreiben der Publikationen habe ich erhebliche Anteile an der Erarbeitung des Abstracts, der Einleitung, dem Teil Patienten und Methoden, dem Teil Ergebnisse und der Diskussion. Alle Abbildungen und Tabellen wurden durch mich erarbeitet, mit Ausnahme von Tabelle 3. Ich habe die Formatierung und Veröffentlichung vorgenommen. Ich habe einen großen Teil zur Beantwortung der Gutachterrevision beigetragen.

Unterschrift des Doktoranden

16.10.18

Auszug aus der "Journal Summary List"

Journal Data Filtered By: Selected JCR Year: 2016 Selected Editions: SCIE,SSCI

Selected Categories: "PEDIATRICS" Selected Category Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 121 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JAMA Pediatrics	4,177	10.251	0.025110
2	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY	18,262	6.442	0.019860
3	PEDIATRICS	73,380	5.705	0.126490
4	PEDIATRIC DIABETES	2,723	4.267	0.006680
5	JOURNAL OF ADOLESCENT HEALTH	12,728	3.974	0.026390
6	JOURNAL OF PEDIATRICS	28,516	3.874	0.045210
7	Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition	5,053	3.786	0.009720
8	PEDIATRIC ALLERGY AND IMMUNOLOGY	3,787	3.775	0.006860
9	Pediatric Critical Care Medicine	4,991	3.495	0.010330
10	Pediatric Obesity	1,216	3.400	0.005520
11	Seminars in Fetal & Neonatal Medicine	2,174	3.330	0.005840
12	EUROPEAN CHILD & ADOLESCENT PSYCHIATRY	3,829	3.295	0.007390
13	ARCHIVES OF DISEASE IN CHILDHOOD	14,119	3.265	0.017690
14	CLINICS IN PERINATOLOGY	2,140	3.233	0.005440

15	SEMINARS IN PERINATOLOGY	2,814	3.185	0.005540
16	DEVELOPMENTAL MEDICINE AND CHILD NEUROLOGY	10,370	3.116	0.013770
17	PEDIATRIC RESEARCH	12,543	2.882	0.014980
18	JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION	10,316	2.799	0.017290
19	PEDIATRIC PULMONOLOGY	5,951	2.758	0.009870
20	PAEDIATRIC AND PERINATAL EPIDEMIOLOGY	3,006	2.724	0.006920
21	Academic Pediatrics	1,672	2.720	0.006390
22	Neonatology	2,122	2.598	0.006460
23	Maternal and Child Nutrition	1,620	2.528	0.005310
24	BIRTH-ISSUES IN PERINATAL CARE	2,081	2.518	0.002690
25	PEDIATRIC NEPHROLOGY	8,248	2.516	0.012290
26	PEDIATRIC BLOOD & CANCER	9,371	2.513	0.026390
27	PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE JOURNAL	11,874	2.486	0.024080
28	JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHOPHARMACOLOGY	2,646	2.440	0.004230
29	JOURNAL OF DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PEDIATRICS	3,559	2.393	0.005540
30	Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care	503	2.327	0.001420
31	Journal of Perinatology	5,385	2.313	0.010770

32	Pediatric Rheumatology	703	2.283	0.002310
33	PEDIATRIC ANESTHESIA	4,406	2.254	0.006450
34	Childhood Obesity	733	2.243	0.003620
35	PEDIATRIC CLINICS OF NORTH AMERICA	2,899	2.241	0.005330
36	CURRENT OPINION IN PEDIATRICS	3,051	2.234	0.006850
37	Paediatric Respiratory Reviews	1,384	2.214	0.002820
38	Frontiers in Pediatrics	536	2.172	0.002090
39	Journal of Neurosurgery-Pediatrics	3,153	2.170	0.008910
40	EARLY HUMAN DEVELOPMENT	5,525	2.169	0.010080
41	PEDIATRIC DRUGS	1,038	2.147	0.002240
42	Jornal de Pediatria	1,643	2.081	0.002750
43	BMC Pediatrics	3,871	2.071	0.013530
44	Paediatrics & Child Health	1,185	2.051	0.002840
45	ACTA PAEDIATRICA	11,917	2.043	0.016330
46	PEDIATRIC NEUROLOGY	4,799	2.018	0.008580
47	Seminars in Pediatric Surgery	1,280	2.016	0.002300
48	EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY	2,068	2.013	0.005160

Originalpublikation

Lieber S, Blankenburg M, Apel K, Hirschfeld G, Hernáiz Driever P, Reindl T.
Small-fiber neuropathy and pain sensitization in survivors of pediatric acute
lymphoblastic leukemia. Eur J Paediatr Neurol 2018;22:457–469.

<https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.12.019>

Curriculum Vitae - Sascha Lieber

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

2016	Quantitative Sensory Testing Is Highly Sensitive in Detecting Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. Lieber*, Sascha; Blankenburg*, Markus; Apel, Katrin; Reindl, Tobias; Hernáiz Driever, Pablo Neuropediatrics. 2016; FV01-02:47. Abstract. Gesellschaft für Neuropädiatrie	IF 1.571
2018	Small-fiber neuropathy and pain sensitization in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Lieber*, Sascha; Blankenburg*, Markus; Apel, Katrin; Hernáiz Driever, Pablo; Reindl, Tobias European Journal of Paediatric Neurology. 2018;22(3):457-69.	IF 2.013 EF 0.00516 0

*Geteilte Erstautorenschaft

Danksagung

Natürlich gilt der Dank vor allem den Kindern und Jugendlichen, die nach einer schweren Zeit der Diagnose, der Therapie und deren Folgen sich nochmals in die Klinik begeben und sich einer aufwendigen Untersuchungsreihe unterzogen haben. Nicht zu vergessen sind die großartigen Angehörigen, die sich im Dienste der Wissenschaft mit der Logistik, dem Zeitmanagement und der positiven Motivation ihrer Kinder zur Studienteilnahme ausgezeichnet haben.

Ich danke weiterhin Pablo Hernáiz Driever und Tobias Reindl für ihre Unterstützung, die Freundschaft und die Begleitung während des gesamten Projekts. Weiterhin danke ich meinen Eltern, meinen Großeltern, meinen Geschwistern, Lisa Läber, Anke Schmitt, Steffi Ghulam, Kerstin Bischatka, Svetlana Schwarzkopf, Ilona Gottschalk und vielen weiteren für ihren Anteil am Gelingen dieser Promotion.